Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Das Verhalten einiger Parameter des Energiestoffwechsels unter Midazolamprämedikation bei kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HANS-WERNER MYDLAR
aus St. Wendel

1984

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Das Verhalten einiger Parameter des Energiestoffwechsels unter Midazolamprämedikation bei kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HANS-WERNER MYDLAR
aus St. Wendel

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Ich danke Herrn Professor Dr. Heller für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

V O R W O R T

Die zur vorliegenden Arbeit notwendigen Untersuchungen wurden mit dem Einverständnis und der Hilfe von Herrn Professor Dr. Dr. Schwenzer an Patienten der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen vorgenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
	Prämedikation	3
II.	Hauptteil	6
II.1.	Ein neues Benzodiazepin: Midazolam	6
II.2.	Energiestoffwechsel	12
	a) Adenylsäuresystem	13
	b) Aldolase	14
	c) Citrat	15
	d) Isocitrat	15
III.	Material und Methoden	16
III.1.	Patientengut	16
III.2.	Prämedikation	16
III.3.	Untersuchungen	17
III.4.	Bestimmungsmethoden	17
	a) ADP / AMP	18
	b) Aldolase	19
	c) Citrat	20
	d) Isocitrat	21
III.5.	Liste des Patientengutes	22
IV.	Ergebnisse und statistische Auswertung	30
IV.1.	Statistische Berechnung	30
IV.2.	Statistische Werte	31
IV.3.	Fehlerdiskussion	35
IV.4.	Ergebnisse der statistischen Auswertung	37
	a) ADP	37
	b) AMP	37
	c) Aldolase	37
	d) Citrat	38
	e) Isocitrat	38

		Seite
IV.5.	Klinische Beobachtungen	39
	a) Einschlafverhalten	39
	b) Venenreizung	40
IV.6.	Graphische Darstellungen	41
V.	Diskussion	48
V.1.	Venenverträglichkeit	48
V.2.	Einschlafverhalten	51
V.3.	Stoffwechsel	53
VI.	Zusammenfassung	58
VII.	Literaturnachweis	60

I. EINLEITUNG

Bei der Einführung eines neuen Präparates - hier ein Narkosemittel - hebt der Hersteller naturgemäß dessen Vorteile heraus. So heißt es in einem Dossier (76) über das neue Pharmaka:

"Midazolam ist von seinem pharmakologischen Spektrum her ein typisches Benzodiazepinderivat. Es hat die Haupteigenschaften anticonvulsiv, muskelrelaxierend, sedativ und anxiolytisch. Es ergeben sich drei wesentliche Vorteile des Präparates gegenüber anderen Benzodiazepinen:

1. Der Wirkstoff hat eine kurze Halbwertzeit zwischen 1,3 und 2,2 Stunden.
2. Die Metabolite des Präparates sind inaktiv. Es erfolgt eine Hydroxylierung und Glukoronisierung in der Leber.
3. Das Präparat ist wasserlöslich.

Damit entfällt die Verwendung organischer Lösungsmittel, die zum Teil für die schlechte lokale Toleranz anderer injizierbarer Benzodiazepine verantwortlich zu machen sind."

Im Rahmen der klinischen Analysen sollen diese genannten Vorteile kritisch überprüft werden. Folgende Fragen stellen sich:

- Welche Wirkungen zeitigt das neue Medikament auf den menschlichen Organismus?
- Werden insbesondere das kardiovasculäre oder respiratorische System beeinflußt?
- Treten Veränderungen im Stoffwechselgeschehen auf?

Midazolam befinde sich seit 1977 in der klinischen Erprobung, berichtet HOSSLI (46). Eine der ersten Arbeiten darüber - damals noch "Ro 21 - 3981" genannt - legten CONNER et al. (13) 1978 vor.

Im Rahmen unserer Arbeit soll die Beeinflussung verschiedener Parameter des Energiestoffwechsels unter einer Prämedikation mit Midazolam untersucht werden. Die von uns analysierten fünf Parameter lauten:

- Adenosin - 5' - diphosphat (ADP)
- Adenosin - 5' - monophosphat (AMP)
- Aldolase
- Citrat
- Isocitrat

Neben der Beurteilung der Stoffwechselparameter wurde auch noch klinisch auf die "Venenverträglichkeit" und das Einschlafverhalten nach Applikation des Präparates geachtet.

Zahlreiche weitere Stoffwechselparameter werden in den Arbeiten von BIHLER (6), FECKER (29), JACOBSEN (48) und JAHN (49) untersucht.

Prämedikation

Bei unserer Arbeit wird Midazolam als Pharmaka in der Prämedikation eingesetzt. Unter Prämedikation wird im weiteren Sinne - neben der Applikation von Prämedikationspharmaka - auch der Bereich der präoperativen Visite verstanden. So fordert TARNOW (89), daß gegenüber dem Patienten wieder verstärkt die "Droge" der menschlichen Zuneigung eingesetzt werde. Diese "Droge" werde in der Medizin allzu oft vergessen. Er schreibt weiter:

"Die Tatsache, daß der Arzt durch die Prämedikationsvisite einen so starken Einfluß auf die psychische Situation ausüben kann, zeigt, welche enorme emotionelle Bedeutung eine Krankheit und eine bevorstehende Operation bzw. Narkose für den Patienten haben. Eine pharmakologische Prämedikation kann deshalb kein Ersatz sein für das Gespräch des Arztes mit dem Patienten."

Dieser Ansicht kann sicherlich voll zugestimmt werden. Doch gibt DUDZIAK (21) zu bedenken:

"Wenn die Furcht des Patienten vor dem, was am nächsten Morgen kommen möge, und die Ungewißheit bezüglich der endgültigen Diagnose (z. B. Verdacht auf eine bösartige Erkrankung) einen inneren Spannungszustand hervorrufen, der bei der präoperativen Visite durch ein persönliches Gespräch nicht beseitigt werden kann, ist die Anwendung von Tranquilizern und Hypnotika zu befürworten. Die Dosierung muß jedoch stets in Relation zum Allgemeinzustand des Patienten stehen und sollte so verteilt werden, daß sie einen übergangslosen Anschluß an die präoperative Medikation gewährleistet."

Und FREY (33) führt aus, daß ein erregter und verängstigter Patient sehr viel mehr an Narkotikum benötige, denn durch Adrenalinausschüttung sei das Gefäßbett der Muskulatur weitgestellt, und der initiale Verteilungsraum entsprechend vergrößert.

Eine sinnvolle Ergänzung der psychologischen Betreuung des Patienten durch den Arzt - in der Regel am Vorabend der Operation - stellt also die medikamentöse Prämedizierung dar.

Die Prämedikation mit Morphin entstand schon im letzten Jahrhundert (SLIJPJEVIC 88). In einer älteren Arbeit meinte ECKENHOFF (27) noch, die Sedierung sei mit die wichtigste Aufgabe der Prämedikation. Die moderne Prämedikation möchte als erwünschte Einheit die:

- Sedierung
- Anxiolyse
- Amnesie
- Analgesie
- Hemmung der Salvation
- Hemmung des Herzvagus

beim Patienten erreichen.

Alle diese Ziele versucht der Anästhesist mit Hilfe eines "Pharma-Cocktails" zu erreichen. Lange Zeit galt die Morphin-Atropin-Spritze als das Mittel der Wahl. In der heutigen Zeit wird noch meistens die Standardprämedikation "50/50/0,5" mit Dolantin, Atosil und Atropin verordnet.

Seit einigen Jahren drängen sich aber immer mehr die Benzodiazepine in den Vordergrund. In den Tübinger Anästhesieabteilungen hat sich inzwischen das Flunitrazepam "Rohypnol^{R}" - eine neuere Entwicklung - schon einen festen Platz in der Prämedikation erkämpft. Weitere Forschungen in dieser Stoffgruppe führten zur Entwicklung des Tranquilizers Midazolam. Nach eingehenden pharmakologischen Prüfungen und zahlreichen Tierversuchen der Herstellerfirma, wurde das Präparat - wie oben berichtet - 1977 der klinischen Prüfung übergeben.

II. HAUPTTEIL

II.1. Ein neues Benzodiazepin: Midazolam

Die Einführung der Benzodiazepine begann vor rund 20 Jahren mit der Zulassung von Librium^{R} (1960) und Valium^{R} (1963). Heute sind allein in Deutschland 18 Substanzen dieser Stoffgruppe - Midazolam stellt die 19. dar - auf dem Markt. Unter der Entwicklungsnummer "Ro 21 - 3981" ist Midazolam in der pharmazeutischen Forschungsabteilung der Firma Hoffmann - La Roche & Co. AG substituiert worden. Wie in dem Dossier (76) über Ro 21 - 3981 berichtet wird, versteht sich unter Midazolam folgende Substanz:

8 - Chloro - 6 (2 - fluorophenyl) - 1 -
methyl - 4 H - imidaze 1,5 - a 1,4
benzodiazepine maleate.

Die allgemeine Strukturformel der Benzodiazepine wird auf der nächsten Seite dargestellt. Die Strukturformel des Midazolam ist auf der übernächsten Seite gezeichnet.

Die Strukturmerkmale einiger wichtiger Benzodiazepine sehen wie folgt aus:

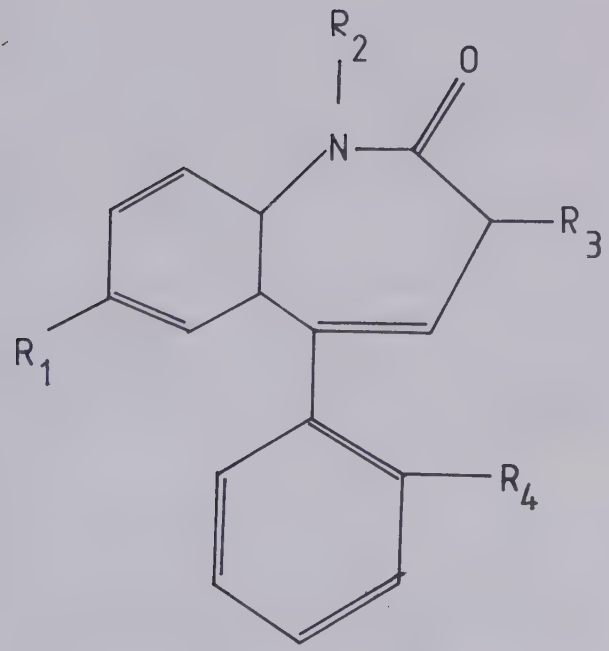
R_1 = CL; R_2 = CH_3; R_3 / R_4 entfallen Diazepam (Valium^{R})

Flunitrazepam (Rohypnol^{R})

R_1 = NO_2; R_2 = CH_3; R_4 = CL; R_3 entfällt.

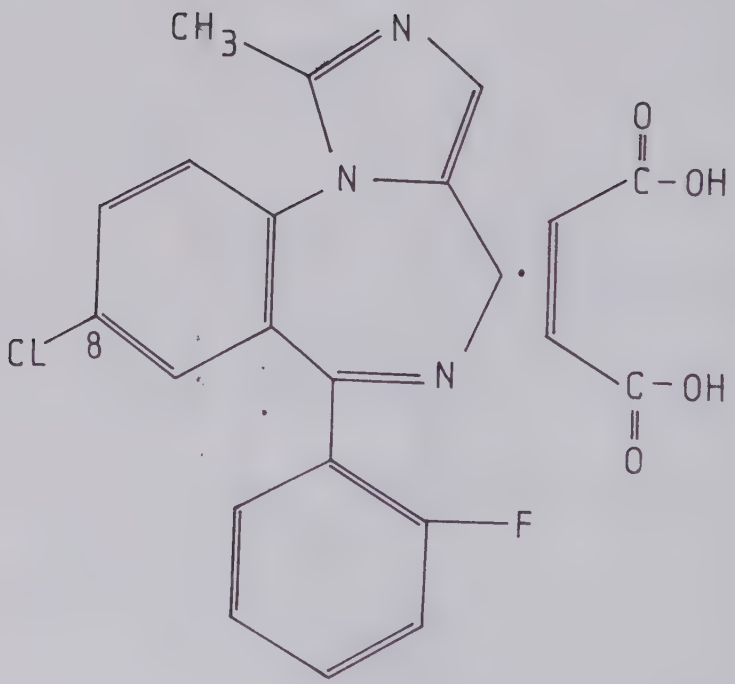
Allgemeine Strukturformel der

Benzodiazepine



Strukturformel des Ro 21-3981

MIDAZOLAM^{R}



Die Vertreter dieser Stoffgruppe bestehen in der Regel aus einem Grundgerüst und zwar einem 1,4 - Benzodiazepin mit unterschiedlichen Substituenten.

Uns interessiert die Frage, welche Wirkungen die Benzodiazepine beim Menschen zeitigen. GROTE et al. (36) schreiben der Stoffgruppe eine Sedierung bis Hypnose, Anxiolyse, Amnesie und Muskelerschlaffung zu.

Über die Dosis-Findung berichten GROTE et al. (37), daß mit Midazolam nach i.v. Injektion eine sehr gute, reproduzierbare Dosiswirkungsbeziehung gefunden werde. Nach einer Injektion von 0,15 mg/kg Körpergewicht ist eine ausreichende Schlaftiefe innerhalb von wenigen Minuten eingetreten. Bei dieser Dosis fällt der arterielle Mitteldruck im Durchschnitt um 20 mm Hg ab. Die Konzentrationsleistungsfähigkeit ist 4 h nach Injektion von Midazolam nicht mehr eingeschränkt.

Zur Schlaftiefe berichten DOENICKE et al. (19), daß die Dauer des Wirkungsmaximums der Schlaftiefe von der Injektionszeit abhängt. Im Gegensatz zur Injektionszeit von Midazolam (0,15 mg/kg KG) binnen 15 s, komme es nach der Injektionszeit binnen 60 s ab der 90. Minute zu gehäuften Nachschlafstadien.

Über die Vorteile der Benzodiazepine berichtet KAPP (57), daß nicht wie bei den Barbituraten eine dosisabhängige Beziehung zur Narkosetiefe, zu komatösen Zuständen oder gar zu letalen Dosen besteht. Versucht man mit Benzodiazepinen Narkosestadien zu erreichen, die von der Barbituratnarkose her bekannt sind, so fällt auf, daß ab einer gewissen Dosis durch Erhöhung der Benzodiazepinmenge keinesfalls die Narkose vertieft werden kann, sondern ein sogenanntes "Ceiling-Phänomen" auftritt. Dieser Effekt zeichnet sich dadurch aus, daß sich die Dosis-Wirkungs-Kurve asymptotisch einem Grenz-

wert nähert. Eine weitere Dosiserhöhung führt dann nur noch zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer der Benzodiazepine. Eine Verstärkung der Wirkung ist nicht feststellbar.

In ähnlicher Weise diskutiert KAPP das Ceiling-Phänomen auch in seiner Arbeit (58).

In diesem Zusammenhang erscheint auch ein Hinweis auf die Arbeit VON OCHS (73) interessant, der keine enge Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und Wirkung feststellte: Trotz persistierender hoher Plasmakonzentrationen konnten Patienten, die Diazepam in suizidaler Absicht eingenommen hätten, 48 h später das Krankenhaus verlassen.

Auf das Problem der Pharmakokinetik von Midazolam gehen LANGREHR et al. (65) in ihrer Arbeit ein. Übereinstimmend mit den Befunden von BROWN et al. (10), CREVOISIER (14), DUNDEE et al. (24), LAUVEN et al. (69) und VREE et al. (94) stellt auch LANGREHR fest, daß bei Midazolam eine rasche Metabolisierung eintritt. Bei summarischer Wertung der oben genannten Arbeiten ergibt sich, daß ein Abfall der Serumskonzentration auf rund ein Zehntel der Serumsspitzenwerte nach ca. 2 h erreicht wird.

Den Benzodiazepinen wird auch als typische Eigenschaft ihrer Wirkungsweise eine anterograde Amnesie zugerechnet. Nach oraler oder i.m. Applikation ist nur eine geringe Wirkung erzielbar, schreiben DUNDEE et al. (23) und KORTTILA et al. (62).

Hingegen treten bei i.v. Verabreichung eine gesicherte, anterograde Amnesie innerhalb von 2 - 5 Minuten nach der Injektion ein (DUNDEE et al. (22), (25). Dieser Effekt sei nach 20 Minuten fast vollständig wieder verschwunden.

Die Nebenwirkungen der Benzodiazepine auf den Kreislauf und die Atemdepression wird als geringgradig beschrieben.

HILFIKER et al. (44) untersuchten die Wirkung einer Einleitungsdosis von Midazolam (0,3 mg/kg KG) auf die allgemeine Hämodynamik, die Coronardurchblutung und die Hirndurchblutung an mit Fetanyl/Halothan anästhesierten Hunden. Sie stellten lediglich einen minimalen Einfluß auf das Herzkreislaufsystem und die Hirndurchblutung fest.
Über seine Untersuchungen mit Midazolam berichten LAUVEN et al. (67), daß unerwünschte Nebenwirkungen cardiavaskulärer oder respiratorischer Art nicht beobachtet worden sind.

Eine signifikante Atemdepression stellten dagegen FORSTER et al. (31) fest. In ihrer Studie nahmen sie i.v. Injektionen von 0,15 mg/kg KG mit Midazolam oder von 0,3 mg/kg KG Diazepam vor.

Insbesondere die i.v. Applikation von Benzodiazepinen wird durch die Nebenwirkung der Venenreizung belastet. Auch über die i.m. Injektion wird berichtet, daß sie sehr schmerzhaft sein könne. Auf diesem unerfreulichen Bereich soll nun das erste wasserlösliche Benzodiazepin - das getestete Midazolam - Abhilfe schaffen.

Die Fragen der Verkehrstüchtigkeit spielen heute bei der Verabreichung von Medikamenten eine gewichtige Rolle. In den Arbeiten von KORTTILA (60), SEPPÄLA et al. (84) und GROTE et al. (36) wird dazu Stellung genommen. Es zeigte sich, daß bei Midazolam relativ rasch- schon nach 6 Stunden - im Gegensatz zum Flunitrazepam (24 Stunden) die Fahrtüchtigkeit wieder erlangt werden kann.

II.2. Energiestoffwechsel

Die Erhaltung des Lebens bedarf der Energie. Nur sie gewährleistet die Erhaltung der Körpertätigkeit, der Muskeltätigkeit und der Stoffwechselabläufe wie Auf- und Abbau von Nährstoffen, Aufrechterhaltung bestimmter Ionenkonzentrationen verbunden mit elektrischen Potentialunterschieden. Die drei Bestandteile der Nahrung - Kohlenhydrate, Proteine und Lipide - dienen als Brennstoff in der Energiegewinnung. Nachdem sie zu der einfachen Verbindung Essigsäure abgebaut worden sind, können sie auch ineinander umgesetzt werden. Diese Essigsäure verbindet sich mit dem Enzym Coenzym A zu Acetyl-Coenzym A, das dann wieder als Baustein der körpereigenen Lipide, Proteine und Kohlenhydrate dient.

Bei dem Abbau großer Molekülketten zu kleineren werden lediglich geringe Mengen Energie freigesetzt. Die meiste Energie dagegen entsteht aus der Oxydation von Kohlenstoff und Wasserstoff durch Sauerstoff, wobei CO_2 und H_2O gebildet werden. Erwähnenswerter Weise liefert dabei die Oxydation von Wasserstoff ca. viermal so viel Energie wie die Oxydation von Kohlenstoff. Vergleicht man die Energiegewinnung aus Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen, so zeigt sich, daß Lipide pro Gramm zweimal so viel Energie wie die beiden anderen Energieträger liefern. Das beruht darauf, daß die langen Fettsäureketten erheblich mehr oxydierbare Wasserstoffatome enthalten. In den Kohlenhydraten liegen - durch Oxydation bedingt - schon viele Sauerstoffatome vor. Die Aminosäuren, aus denen die Proteine aufgebaut sind, enthalten Wasserstoff in der NH_2-Gruppe, die sich jedoch nicht oxydieren lassen.

Obwohl 90 % der Energieproduktion im Körper in Form von Wärme anfällt, ist die Bereitstellung der übrigen 10 % von größter Bedeutung. Sie sorgen für den Aufbau der energierei-

chen Verbindung Adenosintriphosphat. Die dafür notwendige Energie wird durch die Oxydation von Wasserstoff gewonnen. Die Wasserstoffatome rühren aus größeren Molekülen, die in einem zyklischen Stoffwechselprozeß stufenweise abgebaut werden. Dieser Citronensäurezyklus ist der wichtigste Energieproduzent des Körpers.

II.2.a) Adenylsäuresystem

Das Adenylsäuresystem besteht aus Adenosinmonophosphat (AMP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosintriphosphat (ATP). In den normalen, ruhenden Zellen überwiegt das ATP, bei dessen Spaltung in ADP und AMP eine Übertragung von Energie, Phosphat und Molekülgruppen erfolgt. Die Strukturformel von AMP zeigt den Aufbau aus den Bestandteilen Adenin, Ribose und einem Phosphatrest. ADP und ATP besitzen dementsprechend jeweils zusätzlich einen Phosphatrest. Unter Adenosin versteht man die Zusammenfassung von Adenin und Ribose. Dabei ist zu unterscheiden, daß beim AMP der Phosphatrest esterartig am C-Atom 5 der Ribose gebunden ist, während beim ADP und ATP die Phosphatreste als Säureanhydride gebunden sind. Die Bindungen des zweiten und dritten Phosphatrestes sind energiereicher und in verdünnten Säuren leichter abspaltbar. Zwischen AMP, ADP und ATP herrschen zahlreiche chemische Reaktionen, die den gegenseitigen Auf- und Abbau erlauben.

Eine ausreichende Menge an ADP ist für den normalen Ablauf der anaeroben und aeroben Stoffwechselvorgänge notwendig, um z. B. das Phosphat aus den phosphorylierten Zwischenprodukten unter Bildung von ATP aufzunehmen. ADP bildet neben anorganischen Phosphaten den begrenzenden Faktor von Atmung und Glykolyse.

Im Muskel wird beim Übergang von Ruhe zur Arbeit die Atmung

bis auf das 100fache gesteigert, wenn durch die Spaltung des ATP anorganisches Phosphat und ADP zur Verfügung gestellt werden. Nach der Resynthese des ATP in der Erholungsphase wird wieder der Ruheumsatz eingestellt. Es gilt also, daß das ATP/ADP-System im Körper - aber auch ganz allgemein - zum Leisten chemischer und mechanischer (Schlagen von Cilien) Arbeit verwendet wird.

Im Muskel und in anderen Geweben liegt das Enzym Myokinase (= Adenylatkinase) vor, welches die folgende Reaktion katalysiert: 2 ADP $\rightleftharpoons$ ATP + AMP. Im Gleichgewicht liegen die drei Phosphate in ungefähr gleicher Konzentration vor. Dadurch kann also entweder ATP auf Kosten von ADP gebildet oder andererseits AMP zu ADP (und ev. mit Hilfe der Atmungskette weiter zu ATP) phosphoryliert werden.

II.2.b) Aldolase

Bei der Aldolase (= Fructose - 1,6 - Diphosphat - Aldolase) handelt es sich um ein Enzym des glykolytischen Systems. Sie katalysiert die Reaktion:
1 Molekül Fructose - 1,6 - Diphosphat $\longrightarrow$ 2 Moleküle Triose - Phosphat

Die höchste Konzentration an Aldolase besitzt der Skelettmuskel, etwa fünfmal so viel wie das Gehirn, die Leber und der Herzmuskel. In den übrigen Geweben liegt der Gehalt an Aldolase noch niedriger. Im Serum befinden sich lediglich noch geringe Konzentrationen; jedoch steigt dieser Wert nach Muskelarbeit an. Die wichtigsten Krankheitsbilder, die mit einer pathologischen Erhöhung der Aktivität der Aldolase einhergehen, sollen hier genannt werden: der Herzinfarkt, die Myopathien und die Hepatopathien.

II.2.c) Citrat

Bei Citrat handelt es sich um die wichtigste Monohydroxytricarbonsäure des Stoffwechsels. In Form ihrer Salze (= Citrate) ist sie die Schlüsselsubstanz des nach ihr benannten Citronensäurezyklus. Über die kontrollierende Funktion des Citrates sind zahlreiche Stoffwechselvorgänge miteinander verbunden. Bei ausreichendem Citratangebot wird Acetyl - Coenzym A - Carboxylase, das Schlüsselenzym der Fettsäurebiosynthese, allosterisch aktiviert. Citrat ist ferner ein negativ allosterischer Effektor für die Phosphofructokinase, das Schlüsselenzym der Glykolyse. Außerdem kann Citrat mit verschiedenen Elementen wie Eisen und Calcium wichtige Komplexe bilden.

II.2.d) Isocitrat

Beim Isocitrat handelt es sich um eine zur Citronensäure isomere Monohydroxytricarbonsäure, die insbesondere im Pflanzenbereich weit verbreitet ist. Im Stoffwechsel haben die Salze der Isocitronensäure, die Isocitrate, eine wichtige Bedeutung. Es sind Zwischenprodukte des Citronensäurezyklus. Sie entstehen mittels Aconitase aus Citronensäure. Durch Oxydation erfolgt der Abbau in α-Ketoglutarat.

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1. Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 25 Patienten durchgeführt. Der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der älteste zählte 70 Jahre. Die 11 weiblichen Personen und die 14 männlichen Personen mußten sich verschiedenen Operationen im Kiefer- und Gesichtsbereich unterziehen. Es handelte sich um organisch gesunde Personen, bei denen keine Stoffwechselstörungen vorlagen. Eine Liste des Patientengutes ist in Abschnitt III.5 zu finden.

Alle Patienten waren mindestens am Vortage stationär aufgenommen worden. Eine Prämedikation - wie sonst üblich - ist nicht verabreicht worden.

III.2. Prämedikation

Die Probanten wurden ungefähr 1,5 bis 2 Stunden vor Operationsbeginn in den Op-Vorraum gebracht und mit Midazolam i.v. prämediziniert. Alle Probanden waren nüchtern. Alle Patienten erhielten eine einheitliche Dosis. Sie betrug 0,01 mg Midazolam pro kg Körpergewicht.

Für die sich anschließenden Untersuchungen wurden vier Blutentnahmen aus Cubitalvenen vorgenommen:

1. Unmittelbar vor der Verabreichung von Midazolam
2. 5 Minuten nach Verabreichung
3. 30 Minuten nach Verabreichung
4. 60 Minuten nach Verabreichung

III.3. Untersuchungen

Folgende Parameter wurden untersucht:

- ADP
- AMP
- Aldolase
- Citrat
- Isocitrat

Die Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme bei 5000 U/Minute zentrifugiert. Die Seren wurden bei - 4° Celsius im Kühlschrank aufbewahrt. Die Werte für ADP, AMP, Citrat und Isocitrat wurden noch am gleichen Tage der Entnahme bestimmt.

Weiterhin wurden auch klinische Untersuchungen durchgeführt. Während der Applikation des Präparates wurde auf die Venenverträglichkeit geachtet. Außerdem wurde das Einschlafverhalten der Probanden beobachtet und kataloqisiert.

III.4. Bestimmungsmethoden

Zu allen Laboruntersuchungen wurden die dafür vorbestimmten Reagentien der Firma Boehringer Mannheim GmbH in Verwendung gebracht.

III.4.a) ADP / AMP

Die Bestimmungsmethoden wurden nach den Angaben von JAWOREK et al. (50) und ADAM (1) in Biochemica (7) beschrieben durchgeführt. Bei der enzymatischen Bestimmung wird Adenosin - 5' - diphosphat durch Phosphoenol - pyruvat zu den Adenosin - 5' - triphosphat phosphoryliert.

(1) ADP + PEP $\rightleftharpoons$ ATP + Pyruvat

Es entsteht eine der vorliegenden ADP-Konzentration äquivalente Pyruvat Menge. Diese wird durch NADH zu Lactat reduziert.

(2) Pyruvat + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ Lactat + NAD^+

Unter den Testbedingungen liegt das Gleichgewicht der Reaktion rechts, so daß ADP vollständig umgesetzt werden kann. Die in (2) verbrauchte NADH-Menge ist der ADP-Konzentration äquivalent.

Adenosin - 5' - monophosphat wird in dem gleichen Reaktionsansatz bestimmt. In der Reaktion - von Myokinase katalysiert - wird AMP durch das bei der ADP-Bestimmung entstandene ATP in ADP übergeführt.

(3) AMP + ATP $\rightleftharpoons$ 2 ADP

Das Reaktionsprodukt wird nach (1) und (2) umgesetzt.
NADH ist Meßgröße und wurde aufgrund seiner Absorption bei Hg 340 nm bestimmt.

Als Normwerte ergeben sich nach Biochemica (7):

AMP: 14,4 - 34,8 Mol/l

ADP: 49,1 - 112,5 Mol/l

III.4.b) Aldolase

Für die Bestimmung der Aktivität der Fructose - 1,6 - diphosphat - Aldolase (F - 1,6 - P_2 - Aldolase) wurde die Methode nach BEISENHERZ (5) gewählt, die in Biochemica (7) dargestellt ist.

Das Enzym Aldolase katalysiert die Reaktion

(1) F - 1,6 - P_2 $\rightleftharpoons$ GAP + DAP

Das Enzym Triosephat - Isomerase führt das entstandene Triophosphat GAP in DAP über

(2) GAP $\rightleftharpoons$ DAP

Das Gleichgewicht der Reaktion (2) liegt vollständig auf der rechten Seite. Ein Überschuß von Enzym stellt sich spontan ein. In der von Glycerin - 1 - phosphat - Dehydrogenase katalysierten Reaktion wird das aus F - 1,6 - P_2 gebildete DAP mit NADH vollständig in Glycerin - 1 - phosphat übergeführt.

(3) 2 DAP + 2 NADH + 2 H^+ $\rightleftharpoons$ 2 Glycerin - 1 - phosphat + 2 NAD^+

Die Gesamtreaktion lautet also:

(4) $F - 1,6 - P_2 + 2\ NADH + 2\ H^+ \rightleftharpoons 2\ Glycerin - 1 - phosphat + 2\ NAD^+$

Die Aktivität der Aldolase wird aus der Geschwindigkeit der durch die Reaktionen (3) und (4) hervorgerufenen NADH-Abnahme bestimmt. NADH ist Meßgröße und wurde bei 340 nm bestimmt.

Normwerte nach FEISSLI (30):

0,5 - 3,1 mU/ml Serum bei 25° Celsius

III.4.c) Citrat

Bei der Bestimmung von Citrat gingen wir nach der Methode von DAGLEY (16) vor. Das Reaktionsprinzip des enzymatischen Testes lautet:

(1) Citrat $\xrightleftharpoons{CL}$ Oxalacetat + Acetat

(2) Oxalacetat $\xrightarrow[\text{Decarboxylase}]{\text{OA-}}$ Pyruvat + CO_2

(3) Pyruvat + Oxalacetat + 2 NADH + 2 H^+

$\xrightarrow[\text{MDH}]{\text{LDH}}$ Lactat + Malat + 2 NAD^+

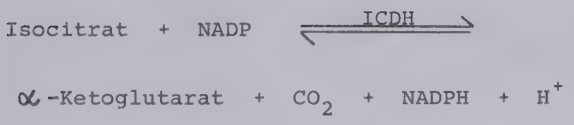
Durch die Abnahme der NADH-Konzentration - direkt gemessen an der Abnahme der Extinktion bei 340 nm - kann die umgesetzte Citrat-Menge bestimmt werden.

Normwerte nach Pschyrembel (77):

1,7 - 2,7 mg % im Blutserum, das entspricht den Werten 0,11 - 0,185 m Mol/l.

III.4.d) Isocitrat

Eine sichere Bestimmungsmethode gibt SIEBERT (85) an. Sie fußt auf der Messung der Reduktion von NADP durch Isocitrat - Dehydrogenase (ICDH). Die Reaktion läuft nach folgendem Prinzip ab:



Die Bildung von NADPH erfolgt stöchiometrisch zur Isocitratmenge und wird als Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen.

Normwerte: 0,016 - 0,07 m Mol/l

III.5 Liste des Patientengutes

In der Liste A werden die Patienten - nach Alter geordnet - mit statistischen Merkmalen erfaßt. Die einzelnen Spalten bedeuten:

1. Laufende Patientennummer
2. Patient
3. Geschlecht (m = männlich ; w = weiblich)
4. Alter zum Zeitpunkt der Operation
5. Köpergröße in cm
6. Körpergewicht in kp

In der Liste B werden die präoperative Diagnose und die Therapie dargestellt. In der Spalte 1 wird (wie in Liste A) die laufende Patientennummer registriert.

Liste A

1	2	3	4	5	6
1.	G. S.	w	19	180	60
2.	B. M.	m	19	178	80
3.	B. H.	w	19	163	55
4.	S. H.	m	20	179	73
5.	R. B.	w	21	165	54
6.	S. M.	m	21	176	68
7.	S. D.	m	21	183	67
8.	L. B.	m	21	178	68
9.	T. G.	m	21	177	70
10.	H. J.	w	21	170	55
11.	R. A.	m	21	179	68
12.	R. I.	w	22	160	52
13.	D. D.	m	23	175	69
14.	R. B.	m	23	182	70

1	2	3	4	5	6
15.	T. H.	m	23	172	64
16.	H. H.	m	24	171	65
17.	B. B.	m	25	176	62
18.	W. C.	w	26	156	47
19.	G. R.	w	26	170	58
20.	K. H.	w	30	165	53
21.	K. E.	w	33	163	73
22.	L. E.	w	46	163	57
23.	S. H.	m	46	185	106
24.	S. K.	w	66	154	52
25.	W. H.	m	70	174	85

Liste B

1	Präoperative Diagnose	Therapie
1.	Infizierte, fistelnde Zyste in regio 48, von 47 bis in den aufsteigenden Ast des Unterkiefers hineinreichend, nach dem Röntgenbild etwa pflaumengroß	Zystektomie
2.	Jochbeinfraktur rechts, Orbitabodenfraktur rechts.	Reposition des rechten Jochbogens, Orbitabodenplastik durch Einlegen von lyophilisierter Dura.
3.	Zustand nach Strumaresektion - hyperplastischer Narbenbildung.	Excision des Keloides.
4.	Septumdeviation, Sinusitis maxillaris beidseitig, Zähne 38, 48 teil retiniert.	Nasenseptumkorrektur, Kieferhöhlenrevision beidseitig, Extraktion 18, 28; operative Entfernung 38, 48.
5.	Progenie mit Laterogenie nach links.	Progenieoperation durch schräge Osteotomie im aufsteigenden Unterkieferast, intermaxilläre Verschnürung.

6.	Große, radikuläre Zyste regio 26, multiple extraktionswürdige Zähne.	Zystektomie regio 26, Kieferhöhlenrevision links, Extraktion der Zähne 11, 21, 26, 37, 47.
7.	Unterkiefer - Querfraktur regio 38 mit Dens im Frakturspalt, Collumfraktur rechts, Verdacht auf Orbitabodenfraktur links.	Schienung von Oberkiefer - Unterkiefer mit Drahtbogenkunststoffschiene nach Schuchardt und intermaxilläre Immobilisation, Entfernung von Dens 38 aus dem Bruchspalt und Drahtnaht regio 38, Inspektion des Orbitabodens: keine Fraktur
8.	Traumatische Narben	Narbenkorrektur
9.	Zähne 18, 28, 38, 48 retiniert und verlagert bei Zustand nach Abzeß.	Operative Entfernung der Zähne 18, 28, 38, 48.
10.	Echte Progenie	Progenieoperation durch schräge Osteotomie in beiden aufsteigenden Unterkieferästen, Intermaxilläre Verschnürung.
11.	Traumatische Narben im Bereich der Stirn und der Nasenwurzel.	Narbenkorrektur nach Dermaabrasion.

12.	Nasenkorrektur, Cialitknorpelaufbau nach vorangegangener Septumoperation und traumatischer Sattelnasenbildung.	Nasenkorrektur durch Cialitaufbau.
13.	In Dislokalisation verheiltes, abgesunkenes Jochbein rechts, Fraktur liegt 3 Wochen zurück.	Refraktur Jochbein rechts, Orbitabodenplastik durch Einlegen von lyophilisierter Dura, Nasenbeinreposition.
14.	Nasenbeinfraktur, gering disloziert, Orbitabodenfraktur rechts.	Orbitabodenrevision, Orbitabodenplastik, Nasenbeinreposition.
15.	Narbenkeloid submental.	Excision des Narbenkeloids.
16.	Progenie.	Progenieoperation durch schräge Osteotomie in beiden aufsteigenden Unterkieferästen; intermaxilläre Verschnürung.
17.	Dentogener submandibulärer Abzeß ausgehend von Dens 46 und Dentitio difficilis Dens 48; Apikale Ostitis Dens 35 (wurzelgefüllt).	Exorale Abzeßincision.

18.	Zähne 18, 28, 48 retiniert und verlagert.	Operative Entfernung der Zähne 18, 28, 48.
19.	Echte Progenie.	Progenieoperation durch schräge Osteotomie im aufsteigenden Unterkieferast, intermaxilläre Verschnürung.
20.	Echte Progenie.	Progenieoperation durch schräge Osteotomie im aufsteigenden Unterkieferast, intermaxilläre Verschnürung.
21.	Zustand nach Melanomexcision rechts nach Neck - Dissektion.	Narbenkorrektur nach Neck - Dissektion und Keloid durch fortlaufende Z-Plastik.
22.	Im Bereich der rechten Kieferhöhle verlagerter Dens 13.	Operative Entfernung des Zahnes 13 mit Fensterung zur Kieferhöhle.
23.	Verdacht auf globulomaxilläre Zyste rechts, chronische Sinusitis maxillaris rechts, Basaliomverdächtige Bezirke über der rechten Augenbraue, Infraorbitalrand rechts, Wange rechts.	Kieferhöhlenoperation nach Wassmund und Entfernung einer globulomaxillären Zyste, Excision mehrerer verdächtiger Hautbezirke.

24.	Leukoplakie des Mundschleimhautepithels bei chronisch rezidivierender unspezifischer Entzündung.	Excision des verdächtigen Bezirkes.
25.	Basaliom rechte Schläfe ca. 2 cm Durchmesser.	Basaliomexcision rechte Schläfe und plastische Deckung mittels seitlicher Lappenverschiebung und Z-Plastik.

IV. ERGEBNISSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

IV.1. Statistische Berechnung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben nach Student.*

Für jeden Parameter wurde zunächst der Mittelwert ohne Verabreichung eines Medikamentes ermittelt. Dieser Mittelwert wurde dann mit den drei Mittelwerten der Proben (nach 5 Minuten, nach 30 Minuten und nach 60 Minuten) nach Verabreichung des Medikamentes verglichen. Dabei wollten wir prüfen, in welchem Umfang und auf welche Art Veränderungen auftraten.

Der "Präwert" sollte den Bezugspunkt der Vergleiche darstellen. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte - wie oben beschrieben - mit Hilfe des t-Testes für verbundene Stichproben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde wie üblich bei solchen Untersuchungen kleiner gleich 5 % festgelegt. Das heißt, die Signifikanzschranke beträgt p = 0,05. Wie von SACHS (81) beschrieben, wird für die Prüfung der Paardifferenzen der Quotient t aus dem Mittelwert der n Paardifferenzen und der zugehörigen Standardabweichung mit n - 1 Freiheitsgraden berechnet.

---

* Die statistische Berechnung erfolgte im Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen unter der freundlichen Leitung von Herrn G. Schubring.

IV.2. Statistische Werte

Erläuterung der tabellarischen Abkürzungen:

VAR 1	=	ADP
VAR 2	=	AMP
VAR 3	=	Aldolase
VAR 4	=	Citrat
VAR 5	=	Isocitrat
Zeit 1	=	Präwert
Zeit 2	=	Wert nach 5 Minuten
Zeit 3	=	Wert nach 30 Minuten
Zeit 4	=	Wert nach 60 Minuten
Miwe	=	Mittelwert
S	=	Standardabweichung
p	=	Signifikanz
n	=	Anzahl der Versuchsproben

1. Wertetabelle: Mittelwert / Standardabweichung

VAR	1	Zeit	1	Miwe	79,179	S	11,784
	2		1		8,796		2,187
	3		1		2,906		0,899
	4		1		0,127		0,050
	5		1		0,058		0,023
VAR	1	Zeit	2	Miwe	81,322	S	10,567
	2		2		9,002		1,860
	3		2		2,854		0,889
	4		2		0,145		0,047
	5		2		0,062		0,015
VAR	1	Zeit	3	Miwe	76,553	S	11,445
	2		3		8,951		2,138
	3		3		2,890		0,918
	4		3		0,158		0,081
	5		3		0,055		0,015
VAR	1	Zeit	4	Miwe	73,002	S	10,453
	2		4		8,919		1,669
	3		4		2,697		0,993
	4		4		0,157		0,088
	5		4		0,055		0,017

2. Wertetabelle: Signifikanz / Probenzahl

VAR 1	bei Zeit 1 / Zeit 2:		p = 0,0843	n = 25
1	1	3	0,0878	25
1	1	4	0,0000	24
1	2	3	0,0000	25
1	2	4	0,0000	24
1	3	4	0,0020	24
VAR 2	bei Zeit 1 / Zeit 2:		p = 0,5676	n = 25
2	1	3	0,6969	25
2	1	4	0,9086	24
2	2	3	0,8807	25
2	2	4	0,7316	24
2	3	4	0,1381	24
VAR 3	bei Zeit 1 / Zeit 2:		p = 0,6504	n = 23
3	1	3	0,8828	23
3	1	4	0,4154	23
3	2	3	0,7611	23
3	2	4	0,5304	23
3	3	4	0,4823	23

VAR 4	bei Zeit 1 / Zeit 2:		p = 0,1381	n = 24
4	1	3	0,0723	24
4	1	4	0,4882	23
4	2	3	0,2683	24
4	2	4	0,7775	23
4	3	4	0,9515	23

VAR 5	bei Zeit 1 / Zeit 2:		p = 0,1923	n = 24
5	1	3	0,4660	24
5	1	4	0,3174	23
5	2	3	0,0023	24
5	2	4	0,0018	23
5	3	4	0,6957	23

IV.3. Fehlerdiskussion

Verteilungsraum

Da die Patienten auf die Prämedikation mit Midazolam verschieden ansprechen, liegen unterschiedliche Kreislaufverhältnisse vor. Bei nur geringer Sedierung muß mit einer peripheren Vasodilatation gerechnet werden. Bei starker Sedierung kann eine periphere Vasokonstriktion angenommen werden. Die Proben werden also aus verschiedenen Verteilungsräumen entnommen.

Zeit der Entnahme

Die Blutproben sollten 5, 30 und 60 Minuten nach Applikation entnommen werden. Für die Werte 30 und 60 Minuten kann mit einer geringen zeitlichen Toleranz der Entnahmezeit gerechnet werden (Fehler ca. 2 %). Bei der 5 Minuten Abnahme muß hingegen mit einer größeren Toleranzbreite (5 %) gerechnet werden.

Dauer der Probenentnahme

Bei jeder Probeentnahme wird dem Patienten viermal Blut entnommen. Dieser Vorgang nimmt naturgemäß einen gewissen Zeitraum in Anspruch. Da für die sich anschließende chemische Auswertung der Parameter aus verschiedenen Reagenzgläsern die Proben entnommen wurden, kann mit einer Aufhebung dieser Fehlerquelle gerechnet werden.

Genauigkeit der Proben

Die Proben wurden in Einmalspritzen mit je 5 ml Inhalt entnommen. Diese Entnahme kann mit einer Genauigkeit von 2 % getätigt werden.

Laborbestimmungen

Hier treten die üblichen Fehler durch Ungenauigkeiten bei der Einwaage der Reagenzien und beim Pipettieren auf.

Die Auswertung der Photometerprotokolle birgt auch noch eine gewisse Fehlerquelle.

IV.4. Ergebnisse der statistischen Auswertung

a) ADP

Der 5-Minuten-Wert nach Prämedikation stieg um 2,7 % von 79,179 µ Mol/l auf 81,322 µ Mol/l ($p = 0,084$). Der 30-Minuten-Wert sank um 3,4 % unter den Leerwert ($p = 0,088$). Als signifikant unterschiedlich ergab sich der 60-Minuten-Wert, der um 8,5 % sank bei $p = 0,000$. Die Werte liegen innerhalb des Normbereiches.

b) AMP

Im Vergleich zum Leerwert stieg der 5-Minuten-Wert um 2,3 % von 8,796 µ Mol/l auf 9,002 µ Mol/l an. Der 30-Minuten-Wert fiel wieder leicht ab auf 8,951 µ Mol/l und lag nur noch um 1,7 % über dem Präwert. Der 60-Minuten-Wert war weiter gefallen und lag noch mit 1,3 % über dem Vergleichswert. Ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten konnte nicht ermittelt werden. Die Werte liegen leicht unterhalb der Normgrenze.

c) Aldolase

Bei der Aldolase fiel der 5-Minuten-Wert gegenüber dem Leerwert von 2,906 U/l auf 2,854 U/l. Dies ergibt einen Abfall von 1,8 %. Der 30-Minuten-Wert stieg leicht an und lag nur noch mit 0,5 % unter dem Präwert. Der 60-Minuten-Wert fiel wieder leicht und lag mit 2,697 U/l 7,7 % unter dem Leerwert. Eine signifikante Veränderung konnte nicht festgestellt werden. Die Werte liegen innerhalb der Normgrenzen.

d) Citrat

Die Citrat-Werte überschreiten alle - nach Prämedikation - den Ausgangswert von 0,127 mMol/l. Der 5-Minuten-Wert zeigt einen Anstieg von 13 %. Ebenso stiegen der 30-Minuten-Wert um 20 % und der 60-Minuten-Wert um 19 % an. Die Signifikanzgrenzen wurden nicht erreicht. Die Werte liegen innerhalb der Normgrenzen.

c) Isocitrat

Beim Isocitrat war zu beobachten, daß zunächst der 5-Minuten-Wert um 6,8 % über dem Präwert lag. Dann fiel der 30-Minuten-Wert unter den Leerwert von 0,058 mMol/l auf 0,055 mMol/l um 5,4 %. Der 60-Minuten-Wert zeigt den gleichen Mittelwert wie der 30-Minuten-Wert. Die Veränderungen zeigen keine Signifikanz. Die Werte liegen innerhalb der Normgrenzen.

IV.5 Klinische Beobachtungen

IV.5.a) Einschlafverhalten

Das Einschlafverhalten der Patienten erfolgte unterschiedlich. Es konnte eine Einteilung in vier verschiedene Verhaltensarten vorgenommen werden. Die Beobachtungen erstrekken sich auf den Zeitraum vor bis nach der letzten Blutentnahme.

In der Gruppe 1: "Schläft gut ein und schläft durch"
waren 12 Patienten (3 weibliche, 9 männliche) vertreten.

Zur Gruppe 2: "Schläft ein, wacht zwischendurch auf"
gehörten 7 Patienten (5 weibliche, 2 männliche).

Die Gruppe 3: "Wird müde, schläft nicht ein"
wird von 5 Patienten (3 weiblichen, 2 männlichen) dargestellt.

Lediglich ein männlicher Patient zeigte "keine Reaktion":
4. Gruppe.

In der Tabelle auf der nächsten Seite wird die Gruppeneinteilung in Prozent realisiert. In der Spalte 1 werden diejenigen Prozent-Anteile der der entsprechenden Gruppe angehörenden Patienten, bezogen auf die Gesamtzahl, angegeben. In Spalte 2 (3) werden die jeweiligen Prozent-Anteile der der entsprechenden Gruppe angehörenden, männlichen (weiblichen) Probanden, bezogen auf die Gesamtzahl der männlichen (weiblichen) Patienten, angegeben.

Tabelle der Prozent-Anteile:

	1	2	3
Gruppe 1	48 %	64 %	27 %
Gruppe 2	28 %	14 %	45 %
Gruppe 3	20 %	14 %	27 %
Gruppe 4	4 %	7 %	0 %

IV.5.b) Venenreizung

Alle Patienten wurden bei der Verabreichung des Medikamentes befragt, ob sie eine Schmerzempfindung oder eine Reizung im entsprechenden Venenbereich verspüren würden. Dies verneinten alle Patienten.

IV.6. Graphische Darstellungen

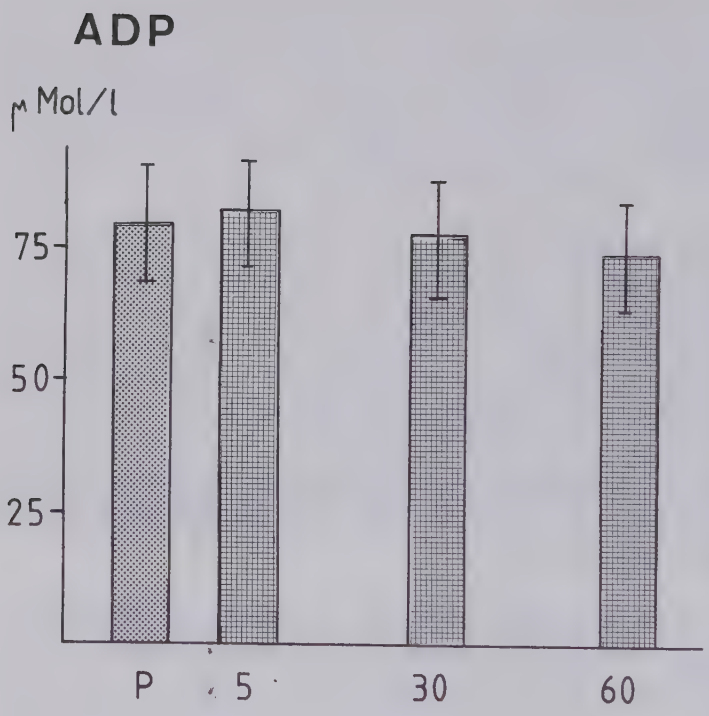
Die folgenden fünf Zeichnungen geben das Verhalten der einzelnen Parameter wieder. Der Abszissenwert P stellt jeweils den Leerwert (=Präwert) dar. Unter den Bezeichnungen 5, 30, 60 verstehen wir die Werte - nach i.v. Gabe von Midazolam - der Proben, die in dem zeitlichen Abstand von 5, 30 und 60 Minuten entnommen worden sind.

Die Höhe der Säulen stellt den jeweiligen Mittelwert dar. Die dazugehörende Standardabweichung wurde von dem Mittelwert ausgehend, jeweils nach oben und unten parallel zur Ordinate abgetragen. Zur deutlichen Unterscheidung der Präwerte und der Werte nach Verabreichung des Medikamentes wurden die Säulen verschieden graphisch gefüllt.

Unterhalb der graphischen Darstellung eines jeden Parameters befinden sich die dazugehörenden erre chneten Werte mit der gleichen Nomenklatur.

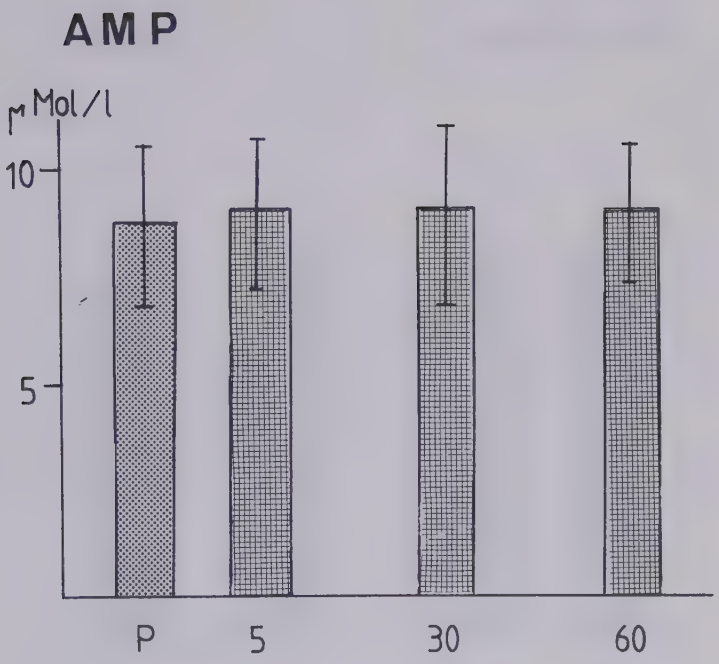
Miwe und S sind Abkürzungen für Mittelwert und Standardabweichung. Die Maßeinheiten wurden dabei weggelassen, entsprechen aber den Ordinatenmaßeinheiten des jeweiligen Parameters. p stellt die Signifikanz dar und unter n verstehen wir die Anzahl der Versuchsproben.

Die sechste Tabelle gibt das Einschlafverhalten der Patienten wieder. Die Abszissenwerte 1, 2, 3 und 4 entsprechen den Gruppen wie in den klinischen Beobachtungen auf Seite 39 beschrieben.



Werte:

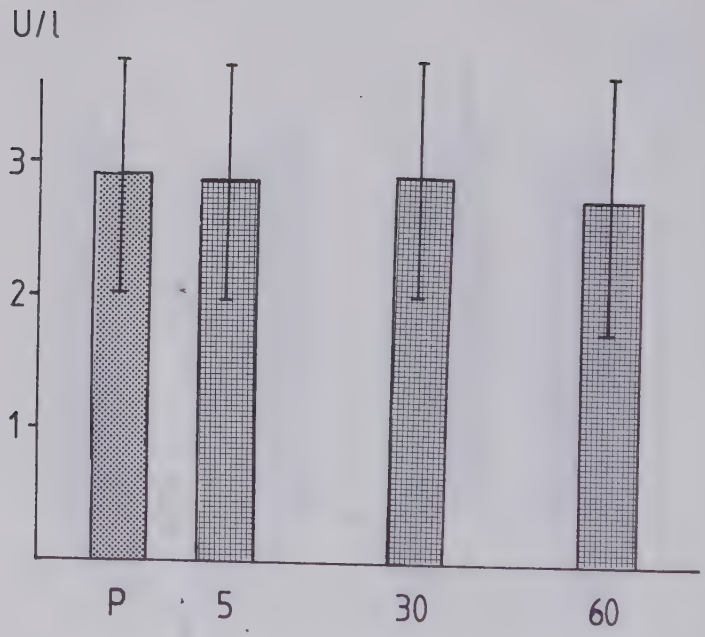
	P	5	30	60
Miwe	79,179	81,322	76,553	73,002
S	11,784	10,567	11,445	10,453
p		0,084	0,088	0,000
n	25	25	25	24



Werte:

	P	5	30	60
Miwe	8,796	9,002	8,951	8,919
S	2,187	1,860	2,138	1,669
p		0,568	0,697	0,909
n	25	25	24	25

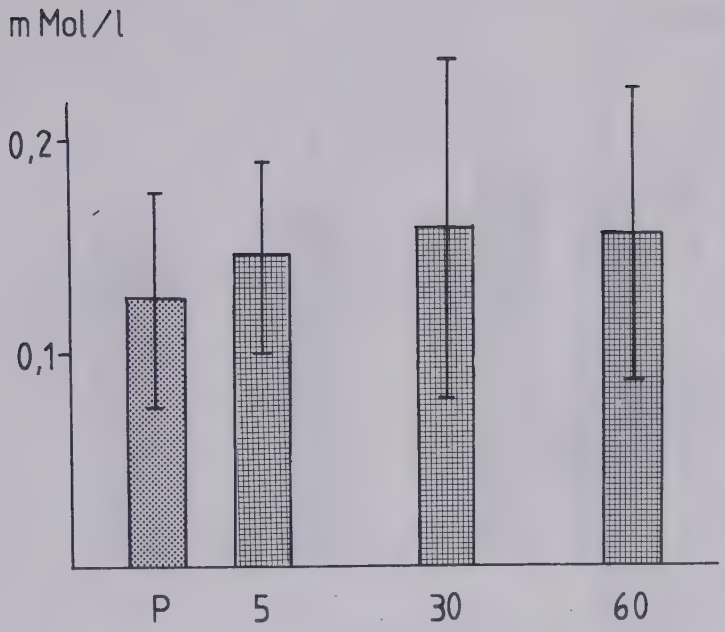
Aldolase



Werte:

	P	5	30	60
Miwe	2,906	2,854	2,890	2,697
S	0,899	0,889	0,918	0,993
p		0,650	0,883	0,415
n	23	23	23	23

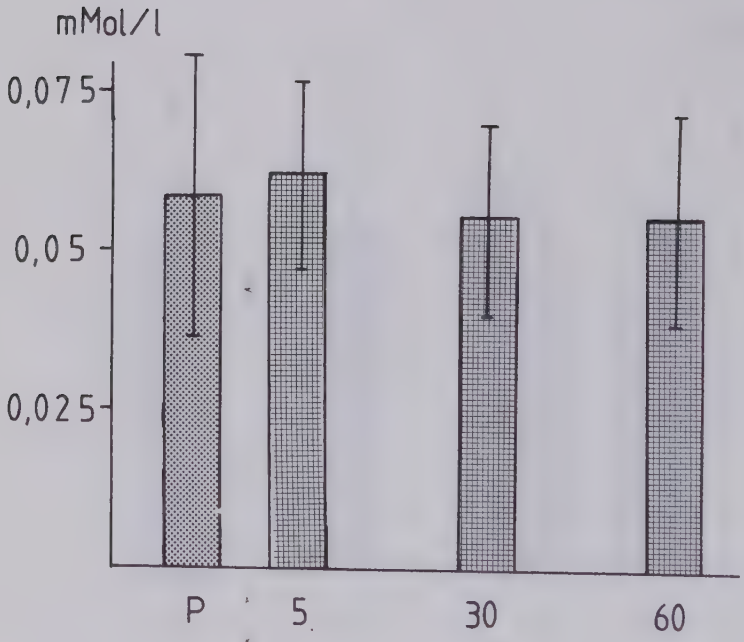
Citrat



Werte:

	P	5	30	60
Miwe	0,127	0,145	0,158	0,157
S	0,050	0,047	0,081	0,072
p		0,138	0,072	0,088
n	24	24	24	23

Isocitrat



Werte:

	P	5	30	60
Miwe	0,058	0,062	0,055	0,055
S	0,023	0,015	0,015	0,017
p		0,192	0,466	0,317
n	24	24	24	23

Einschlafverhalten

V. DISKUSSION

Anhand von 25 Patienten, die sich kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, wurde der Einfluß von Midazolam im Rahmen der Prämedikation auf folgende Parameter des Energiestoffwechsels untersucht :

ADP, AMP, Aldolase, Citrat und Isocitrat.

Außerdem wurden klinische Beobachtungen durchgeführt.

V. 1. Venenverträglichkeit

Wie schon im Hauptteil berichtet, wird die klinische Anwendung der Benzodiazepine leider durch ihre schlechte Gewebsverträglichkeit belastet. GROTE et al. (36) beobachteten, daß nach i.v. Injektionen nicht selten ausgedehnte Thrombophlebitiden auftraten, deren Folgeerscheinungen mehrere Wochen lang anhalten können.
Als Ursache der Venenreizung kommen in Frage :

- Zusammensetzung der Benzodiazepin-Solvenzien
- Wirksubstanz der Pharmaka
- Injektion in ein zu schmales oder zu peripheres Gefäß
- Schnelles (oder zu schnelles) Applizieren des Pharmakons

In zahlreichen Arbeiten wird Propylenglykol - ein Hauptbestandteil der Lösungsvermittler - für diese Venenreizung verantwortlich gemacht (LAUVEN et al. (69), FRAGEN et al. (32), PAGANO (74). Bei Diazepam und Flunitrazepam besteht der Lösungsvermittler jeweils zu 40 % aus Propylenglykol. Die Solvenzien bei Midazolam setzen sich dagegen folgendermaßen zusammen :

- 97 % Aqua bidest.
- 2,8 % HCL
- 1 % Benzyl-Alkohol
- 0,5 % Natrium-Chlorid
- Spur Natrium-Hydroxyd

(Die Angaben verstehen sich in Prozent pro ml).

Im Gegensatz dazu haben die Arbeiten von HEGARTY et al. (41) und MIKKELSEN et al. (71) gezeigt, daß Diazepam die höchste Komplikationsrate in Bezug auf Häufigkeit und Schweregrad der Venenreizungen verursacht. Dies spräche dafür, daß nicht nur die Lösungsvermittler, die bei Diazepam und Flunitrazepam bis auf den geringen Anteil von Natrium-Benzoat gleich sind, sondern auch die Wirksubstanzen an sich eine Rolle bei der Auslösung von Venenreizungen spielen würden.

In Tierversuchen haben PAGANO et al. (74) das zwanzigfache derjenigen Dosis angewandt, die normalerweise klinisch beim Menschen injiziert wird. Diese hohen Dosen zeitigten bei der i.v. Applikation von Lorazepam (Tavor ^{R}) und Propylenglykol eine Venenentzündung. Dagegen stellten sie fest, daß bei der Verabreichung von Midazolam oder physiologischer Kochsalzlösung Venenirritationen nicht auftraten.

FRAGEN et al. (32) berichteten in ihrer Arbeit : "... am bemerkenswertesten ist das niedrige Auftreten von Venenentzündungen bei der Verwendung von Midazolam oder Thiopental, verglichen mit Diazepam." Weiter diskutieren sie als Ursache für das Auftreten der Venenreizung die bereits auf Seite 48 genannten Ursachen.

GAMBLE et al. (34) stellten im Gegensatz zu GROTE et al. (36), die bei 25 % der durchgeführten Injektionen in die kleinen Venen des Handrückens Irritationen beobachteten, keine Reizung nach Applikation von Midazolam fest. Bei Injektionen in größere Unterarmvenen beobachteten dann auch GROTE et al. (36) keine Reizungen mehr. Eine exzellente intravenöse Verträglichkeit von Midazolam stellte auch die Arbeitsgruppe GEMPERLE / Genf (76) fest. Es scheint also festzustehen, daß das Gefäßkaliber der zu punktierenden Vene eine gewichtige Rolle im Bereich Venenreizung und Venenverträglichkeit spielt.

KORTILLA et al. (61) und SIEBKE et al. (86) versuchten, mit Hilfe anderer Lösungsmittel eine bessere Gefäßverträglichkeit der Benzodiazepine herbeizuführen. Im Rahmen ihrer Versuche stellten sie fest, daß es nach Injektion des Pharmakons zu einer verstärkten Histaminfreisetzung kam. Daher kann diese Entwicklung nicht als Fortschritt angesehen werden.

Eine weitere Lösung des Problems " Venenreizung " versuchten GJESSING et al. (35) vorzunehmen. Sie brachten Intralipid zusätzlich zur Anwendung. Dabei stellten sie aber fest, daß die substanzbedingte Wirksamkeit erheblich abnahm.

Zusammenfassend kann für das neue wasserlösliche Midazolam bezüglich des Problems " Venenreizung und Venenirritation " wohl festgestellt werden, daß bei einer Injektion in großkalibrige Gefäße mit einer Irritation nicht mehr gerechnet werden muß.

V. 2. Einschlafverhalten

Das Wirkverhalten von Midazolam soll an dieser Stelle auch noch mit der Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) verglichen werden.

ALLGEIER et al. (2) fanden nach der Gabe von 2 mg Rohypnol p.o. am Vorabend, daß sich eine gute sedierende und hypnotische Wirkung einstellte. Nach 2 mg i.m. Applikation fand JOVANOCIC (52) bei 80 % der Patienten eine deutliche Sedierung. HEINZEL et al. (42) und DÖLP et al. (20) bemerkten sogar bei fast 90 % der untersuchten Patienten diesen positiven Effekt.

HALDEMAN et al. (40) dagegen konstatierten : " ... bei der i.v. Applikation von 2 mg Rohypnol ist die psychische Reaktion der Patienten nicht eindeutig. Der eine Patient schlafe schnell uns gut ein, während beim anderen ein erlöschen des Lidreflexes nicht festgestellt werden kann."

PAEDAKIS et al. (75) verabreichten bis zu 5 mg Rohypnol pro Patient bis sie eine genügende Schlaftiefe feststellen konnten. Die Schlaftiefe wurde anhand der Kornea- und Lidreflexe und der Schmerzreaktionen beurteilt. Die Patienten hatten stets eine retrograde Amnesie und ziemlich langen Nachschlaf, wobei sie aber weckbar waren. Ein Patient war sogar während zwanzig Stunden müde und schläfrig. Bei ihren Prämedikationsuntersuchungen mit Rohypnol wurden 2 mg i.m. pro Patient verabreicht. Bei 60 % der Patienten beurteilten sie das Ergebnis bezüglich der Sedierung als günstig. Das Wirkverhalten von Flunitrazepam stimmt also hier weitgehend mit unseren Untersuchungen hinsichtlich von Midazolam überein.

Eine gewisse Kritik an Midazolam übten GAMBLE et al. (34). Sie waren mit der Ansprechzeit (bis zu einer starken Sedierung) von 3 Minuten nach der i.v. Injektion von Midazolam unzufrieden. CONNER et al. (13) dagegen stellten schon nach 1 - 2 Minuten einen guten Sedierungseffekt fest (jeder Patient erhielt 5 mg Midazolam innerhalb einer Minute i.v. verabreicht).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Midazolam rasch nach der Applikation wirkt. Lediglich ein Patient sprach auf die Prämedikation mit Midazolam gar nicht an. Wir stellten also bei über 90 % der Patienten eine Wirkung fest. Erstaunlicherweise zeigt jedoch die geschlechtsspezifische Einteilung, daß in der Gruppe 1 : "Schläft ein und durch" 64 % der männlichen Patienten vertreten sind, während sich die weiblichen Patienten mit 45 % in der Gruppe 2 : "Schläft ein, wacht zwischendurch auf " kumulieren. (Das Aufwachen geschah meist durch Berühren der Patienten, z.B. bei der Probenentnahme des zu untersuchenden Blutes oder bei der wiederholten Messung des Blutdruckes).

Die Arbeitsgruppe GEMPERLE / Genf (76) ist schon vor uns zu der Auffassung gelangt, daß bezüglich seiner sedierenden Wirkung bei Midazolam ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestehe. Diese Frage sollte noch geklärt werden. In diesem Zusammenhang müssten eventuell hormonelle Mechanismen, die geschlechtsspezifisch wirken, diskutiert werden.

V.3. Stoffwechsel

Folgende Parameter des Energiestoffwechsels wurden untersucht: ADP, AMP, Aldolase, Citrat und Isocitrat. Es ergaben sich bei allen Parametern keine signifikanten Veränderungen, ausgenommen beim 60-Minuten-Wert des ADP. Hier liegt zwar ein signifikanter Abfall gegenüber dem Präwert von 8,5 % vor, aber der Wert befindet sich noch innerhalb der Normgrenzen. JAHN (49) und JAKOBSEN (48) haben unter gleichen Bedingungen - wie wir in unserer Arbeit - die Auswirkungen von Midazolam auf den Parameter ATP ermittelt.

Für das Adenylsäuresystem ergeben sich insgesamt folgende Veränderungen gegenüber dem Präwert:

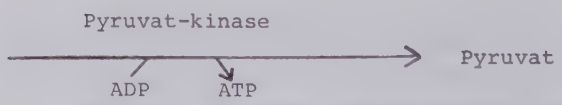
	5	30	60
ATP	- 4,5 %	- 4,1 %	- 4,8 %
ADP	+ 2,7 %	- 3,4 %	- 8,5 %
AMP	+ 2,3 %	+ 1,7 %	+ 1,3 %

Unter den Spalten 5, 30 und 60 zeigen sich jeweils die Veränderungen in %-Angaben gegenüber dem Präwert zu den Zeitpunkten 5, 30 und 60 Minuten. Ein positives Vorzeichen bedeutet, daß der betreffende Wert über dem Präwert liegt. Umgekehrt sagt ein Minus, daß ein Abfall des Wertes zu verzeichnen war. Die einzige signifikante Veränderung, die sich in unserer gesamten Arbeit ergeben hat, ist unterstrichen.

Eine Rolle spielt ADP vor allem als Hemmcoenzym bei der Glykolyse. Hier wird Phosphatfructokinase und Pyruvatkinase von ATP gehemmt. Im Gegensatz dazu fördert AMP als Aktivator das Enzym Phosphorfructokinase. Die Phosphorfructokinase ist das sogenannte Schrittmacherenzym der Glykolyse. Durch Phosphatfructokinase wird Fruktose - 6 - phosphat in praktisch irreversibler Reaktion unter Mitwirkung von ATP und Magnesium in Fructose - 1,6 - diphosphat überführt. Auf Grund der vorliegenden Meßwerte, bei denen wir eine Abnahme von ATP und eine Zunahme von AMP feststellen konnten, wird unter der Wirkung von Midazolam die anaerobe Glykolyse gefördert. Bei der anaeroben Glykolyse werden aus jedem Triosephosphatrest durch Übertragung des energiereichen Phosphates auf ADP zwei Moleküle ATP gewonnen.

Die Steuerung der Pyruvat-kinase durch ATP erfolgt im gleichen Sinne wie bei der Phosphorfructokinase, und zwar dergestalt, daß ein vollständiger Abbau des Triosephosphates möglich ist. Außerdem wird bei dem Schritt, an dem Pyruvatkinase beteiligt ist, wiederum freies, energiereiches Phosphat im Sinne von ATP zur Verfügung gestellt:

2 - Phosphoenol-pyruvat



Eine wichtige Rolle spielen ADP und sein Partner ATP bei der Steuerung der Glykoneogenese. Hierbei fördert ATP die Fructose - 1,6 - diphosphatase, während ADP die Pyruvatcarboxylase hemmt. Pyruvat-carboxylase katalysiert die Anlagerung von CO_2 an Pyruvat. Dabei wird zunächst Oxalacetat

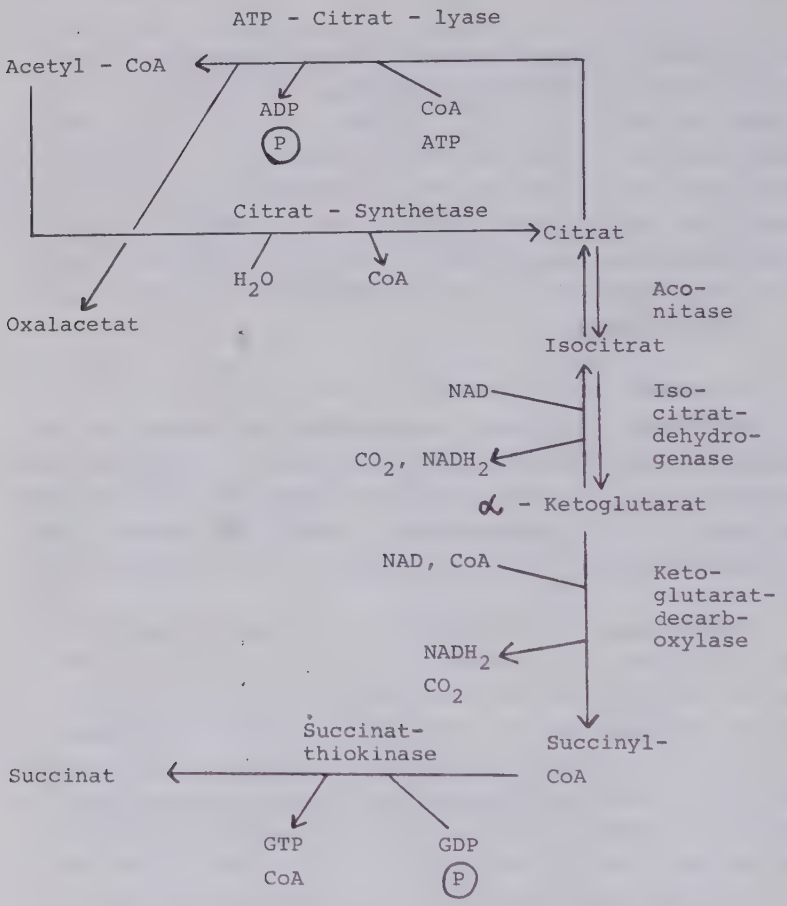
gebildet. Dieses Oxalacetat spielt sowohl im Citronensäurezyklus als auch als Startersubstrat für die Glykoneogenese eine entscheidende Rolle.

Da bei unseren Versuchen die ADP Konzentration signifikant abnahm, wurde die Glykoneogenese mit dem Starterenzym Pyruvat-carboxylase aktiviert. Fruktose - 1,6 - diphosphatase bildet aus zwei Triosephosphaten Fructose - 6 - phosphat. Da dieser Schritt mit dem Verlust von energiereichem Phosphat verbunden ist, wird er unter Abnahme der ATP Konzentration auch nicht gefördert. Daraus erklärt sich, daß unter Energieverbrauch der Endschritt in der Glykoneogenese nicht durchgeführt werden kann.

Der Citronensäurezyklus wird durch die Aktivität seiner Schlüsselenzyme, die durch verschiedene Co-Faktoren und unterschiedliche Metaboliten gesteuert werden, reguliert. Ein Hauptfaktor der Regulation ist die Hemmung der Citratsynthetase durch die ATP Konzentration. (Siehe dazu Schaubild auf der nächsten Seite: Ausschnitt aus dem Zitronensäurezyklus).

Eine der Aufgaben des Citratzyklus ist die Erzeugung von ATP. Die Hemmung der Citratsynthetase wird durch die Erhöhung der ATP Konzentration bzw. eine Zunahme ihrer Aktivität beim Absinken der ATP Konzentration wirksam rückgekoppelt und kontrolliert. Da bei uns ADP absinkt, führt dieses Verhalten zu einer Blockierung der Isocitatdehydrogenase, während der Hauptregulator Citratsynthetase durch Absinken der ATP Konzentration gefördert wird. Da diese beiden Enzyme in direkter Verbindung im Citratzyklus stehen, lassen sich die gefundenen Ergebnisse gleichbleibender Konzentration von Citrat und Isocitrat erklären.

Ausschnitt aus dem Citronensäurezyklus:



Da die Citratsynthetase durch erniedrigte ADP Konzentration vermehrt aktiviert wird, stellt sie mehr Citrat zur Verfügung. Dieses wird durch die Acomitase sofort zu Isocitrat umgewandelt. Da die Isocitrat Dehydrogenase durch erniedrigte ADP Konzentration aktiviert wird, wie unsere Ergebnisse zeitigen, ist eine fast konstante Konzentration von Isocitrat erklärbar.

Bei dem Enzym Aldolase treten keine signifikanten Änderungen auf, so daß man davon ausgehen kann, daß kein Eingriff in sein Wirksystem erfolgt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 25 Patienten, die sich kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen unterzogen, wurde der Einfluß von Midazolam im Rahmen der Prämedikation auf den Energiestoffwechsel untersucht. Neben der Beurteilung der Stoffwechselparameter Adenosin - 5' - diphosphat (ADP), Adenosin - 5' - monophosphat (AMP), Aldolase, Citrat und Isocitrat wurde auch noch klinisch auf die Venenverträglichkeit und auf das Einschlafverhalten nach Applikation des neuen Benzodiazepins geachtet. Alle Patienten erhielten eine einheitliche Dosis. Sie betrug 0,01 mg Midazolam i.V. pro Kilogramm Körpergewicht. Eine Blutentnahme erfolgte 5, 30 und 60 Minuten nach Applikation.

Bezüglich der Venenreizung kann festgestellt werden, daß das wasserlösliche Midazolam in keinem Fall der Anwendung zu einer Irritation der Gefäße geführt hat. Hier kann also ein echter Fortschritt im Bereich der Benzodiazepine verzeichnet werden.

Die Beobachtungen über das Einschlafverhalten zeigten, daß bei über 90 % der Probanden es innerhalb kürzester Zeit zu einer guten Sedierung kam. Lediglich ein Patient (männlich) ließ eine Reaktion nach Applikation vermissen. Es kann also eine hohe Wirksamkeitsrate verzeichnet werden.

Bei den Untersuchungen der Parameter des Energiestoffwechsels ergaben sich bis auf eine Ausnahme keine signifikanten Änderungen. Lediglich der 60-Minuten-Wert des ADP zeitigte einen signifikanten Abfall gegenüber dem Präwert von 8,5 %. Aber auch dieser Wert befindet sich noch innerhalb der Normgrenzen.

Da die ADP Konzentration signifikant abnahm, muß erwogen werden, daß unter Energieverbrauch der Endschritt in der Glykoneogenese gehemmt werden kann.

Zusammenfassend kann dem neuen Benzodiazepin bescheinigt werden, daß es die in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen zur vollen Zufriedenheit bestanden hat. Die gute Venenverträglichkeit, die kurze Halbwertzeit und die hohe Wirkungsrate sprechen für eine Anwendung von Midazolam als Prämedikationspharmaka im ambulanten Bereich.

VIII. LITERATURNACHWEIS

(1) Adam, H.:
ADP/AMP in:
Bergmeyer, H. U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie
Weinheim, 1974

(2) Allgeier, E., Hügin, W., Palas, T.:
Rohypnol in der Prämedikation, am Vorabend und vor dem Eingriff.
Editiones Roche
Basel, 1976, S. 98

(3) Amrein, R.:
Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von Flunitrazepam.
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 17, 8 (1978)

(4) Amrein, R., Cano, J. P., Hügin, W.:
Pharmakokinetische und pharmakodynamische Befunde nach einmaliger intravenöser, intramuskulärer und oraler Applikation von Rohypnol.
Editiones Roche
Basel, 1976, S. 39

(5) Beisenherz, G., Boltze, H. J., Bücher, T., Czok, R., Garbade, K. H., Pfleiderer, G.:
Aldolase
Z. Naturforsch. 8b, 555 (1963)

(6) Bihler, W.:
Diss. Tübingen
unveröffentlicht

(7) Biochemica
Aldolase
in Test-Fibel
Boehringer Mannheim GmbH
1. A., 1973, 1273

(8) Biochemica
ADP/AMP
in Test-Fibel
Boehringer Mannheim GmbH
1. A., 1973, 373

(9) Bock, H. E., Kaufmann, W., Löhr, G. W.:
Pathophysiologie
Thieme-Verlag
Stuttgart-New York, 1981

(10) Brown, C. R., Canup, C. A., Pedley, T. A.,
Sarnquist, F. H.:
Clinical, electroencephalographic, and
pharmacokinetic studies of a water-soluble
benzodiazepine, midazolam maleate.
Anethesiology 50, 467 (1979)

(11) Buddecke, E.:
Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter
Berlin-New York, 1973

(12) Buddecke, E.:
Pathobiochemie
Walter de Gruyter
Berlin-New York, 1978

(13) Conner, J. T., Graham, C. W., Katz, R. L., Pagano, R.:
Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia
Anesth. Analg. 57: 1-5. (1978)

(14) Crevoisier, C.:
Aspects Pharmacocinetiques du Midazolam
Arzneimittel-Forsch.
(Im Druck)

(15) Czihak, G., Langer, H., Ziegler, H.:
Biologie
Energie- und Stoffwechsel, 83-124
Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, 1976

(16) Dagley, S.:
Citrat in:
Bergmeyer, H. U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie
Weinheim, 1974

(17) Deutsch, E., Geyer, G.:
Laboratoriumsdiagnostik
Verlag Brüder Hartmann
Berlin, 1975

(18) Doenicke, A., Bretz, C., Kugler, J., Haegler, H., Suttmann, H., Wörschhauser, J.:
Ausblick über die weitere Entwicklung von i.v. Hypnotika
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 23, 309 (1981)

(19) Doenicke, A., Donner, W., Grote, B., Kugler, J., Suttmann, H.:
Midazolam: Abhängigkeit der Schlaftiefe von der Injektionszeit und der Dosis
Anaesthesist 29, 637 (1980)

(20) Dölp, R., Heyden, M.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im Bereich der Prämedikation
Teil 1
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 17, 99 (1978)

(21) Dudziak, R.:
Lehrbuch der Anästhesiologie
F. K. Schattauer
Stuttgart-New York, 1980

(22) Dundee, J. W.:
Benzodiazepine sedation - amnesia in:
Intravenous anaesthetic agents
Arnold
London, 1979a

(23) Dundee, J. W., Hegarty, J. E., Lilburn, J. K., Mc Gowan, W. A. W., Mc Kay, A. C.:
Comparison of the actions of diazepam and lorrazepam
Brit. J. Anaeth. 51, 439 (1979)

(24) Dundee, J. W., Howard, P. J., Samuel, I. O., Toner, W.:
Midazolam: a water-soluble benzodiazepine
Anaesthesia 35, 454 (1980a)

(25) Dundee, J. W., Wilson, B. D.:
Amnesic action of midazolam
Anaesthesia 35, 459 (1980)

(26) Eastham, R. D.:
Interpretation klinisch - chemischer Laborresultate
S. Karger
Basel-München-New York, 1970

(27) Eckenhoff, J. E., Helrich, M.:
Study of narcotics and sedatives for use in preanesthetic medication
J. Amer. med. Ass. 167, 415 (1958)

(28) Eichler, J.:
Kompedium der Anaesthesiologie
Gustav Fischer
Stuttgart-New York, 1979

(29) Fecker, R.:
Diss. Tübingen
unveröffentlicht

(30) Feissli, S., Forster, G., Laudahn, G.,
Schmidt, E.:
Aldolase-Normwerte
Klin. Wschr. 44, 390 (1966)

(31) Forster, A., Gardaz, J. P., Gemperle, M.,
Suter, P. M.:
Comperativ respiratory effects of
midazolam and diazepam
Anesthesiology 51, S 383 (1979)

(32) Fragen, R. J., Caldwell, N., Gahl, F.:
A water-soluble benzodiazepine, Ro 21-3981
for induction of anesthesia
Anesthesiology 49, 41 (1978)

(33) Frey, H. H.:
Pharmakokinetik und Metabolismus
intravenöser Hypnotika
Klin. Anästhesiologie und
Intensivtherapie 23, 17 (1981)

(34) Gamble, J. A. S., Briggs, L. P., Dundee, J. W.,
Kawar, P., Moore, J.:
Evaluation of midazolam as an
intravenous induktion agent
Anaesthesia 36, 868 (1981)

(35) Gjessing, J., Tomlin, P. T.:
An unusual solvent
Brit. J. Anaesth. 49, 954 (1977)

(36) Grote, B., Doenicke, A.:
Benzodiazepine
Klinische Anästhesiologie und
Intensivtherapie 23, 137 (1981)

(37) Grote, B., Doenicke, A., Kugler, J.,
Laub, M., Suttmann, H.:
Midazolam: Dosisfindung mit Hilfe des
Encephalogramms
Anaesthesist 29, 635 (1980)

(38) Hack, G., Stoeckel, H.:
Benzodiazepine zur Prämedikation bei
Regional- und Allgemeinanästhesie
Anästh. Intensivther. Notfallmed.
16, 128 (1981)

(39) Haefely, W., Cumin, R., Kulcsár, A.,
Polc, P., Schaffner, R.:
Einige Aspekte der Pharmakologie von
Flunitrazepam
Editiones Roche
Basel, 13, 1976

(40) Haldemann, G., Hossli, G., Schaer, H.,
Wüest, H. P.:
Die Wirkung von Rohypnol als Prämedi-
kation und Anästhetikum auf die
Hämodynamik bei kreislaufgesunden
Patienten
Editiones Roche
Basel, 74 (1976)

(41) Hegarty, J. E., Dundee, J. W.:
Sequelae after the intravenous injektion
of three benzodiazepine-diazepam,
lorazepam and flunitrazepam
Brit. med. J. 1977 II, 1384

(42) Heinzel, H., Hossli, G.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam
im Bereich der Prämedikation
Teil 2
Klinische Anästhesiologie und
Intensivtherapie 17, 104 (1978)

(43) Heipertz, W., Junger, H., Schorer, R.,
Vontin, H.,
Die Amnesie nach den Benzodiazepinen:
Flunitrazepam und Diazepam
Klinische Anästhesilogie und
Intensivtherapie 17, 163 (1978)

(44) Hilfiker, O., Ketter, D., Larsen, R.,
Stafforst, D.:
Midazolam: Wirkung auf allgemeine,
coronale und cerebrale Hämodynamik
Anaesthesist 29, 337 (1980)

(45) Höfler, K. H.:
Das Verhalten einiger Parameter des
Lipidstoffwechsels unter Flunitrazepam
Prämedikation bei kieferchirurgischen
Eingriffen
Diss. Tübingen, 1977

(46) Hossli, G.:
Die historische Entwicklung
der intravenösen Narkose
Klinische Anästhesiologie und
Intensivtherapie 23, 1 (1981)

(47) Irsigler, K.:
Energiehaushalt in:
Benzer, H., Frey, R., Hügin, W.,
Mayrhofer, O.:
Anaesthesiologie Reanimation und
Intensivtherapie
Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, 1977

(48) Jacobsen, K.:
Diss. Tübingen
unveröffentlicht

(49) Jahn, J.:
Diss. Tübingen
unveröffentlicht

(50) Jaworek, D.:
ADP/AMP in:
Bergmeyer, H. U.,
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie
Weinheim, 1974

(51) Jost, S., Ruppert, M., Schmid, A.:
Zentral-anticholinerges Syndrom induziert durch Midazolam/Fetanyl, Benzoctamin/ Buprenorphin und Etomidat/Carticain oder durch Prämedikation mit Atropin/ Promethazin/Pethidin
Anaesthesist 31, 21 (1982)

(52) Jovanović, U. J.:
Vigilanzverlauf und Schlafqualität unter Einwirkung von Flunitrazepam
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 17, 25 (1978)

(53) Kammer, A., Hossli, G., Liebmann, P., Wüest, H. P.:
Vergleich der Wirkungen von Flunitrazepam und Diazepam in der Prämedikation
Editiones Roche
Basel, 111, 1976

(54) Karlson, P.:
Pathobiochemie
Thieme-Verlag
Stuttgart, 1978

(55) Karlson, P.:
Biochemie
Thieme-Verlag
Stuttgart, 1977

(56) Kapp, W.:
Zur Pharmakologie von Flunitrazepam
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 17, 1 (1978)

(57) Kapp, W.:
Pharmakologische und toxilogische
Aspekte zu Benzodiazepinen
Anästh. Intensivther. Notfallmed.
16, 125 (1981a)

(58) Kapp, W.:
Pharmakokinetik und Metabolismus-
Tranquillanzien, Benzodiazepine
Klinische Anästhesiologie und
Intensivtherapie 23, 30 (1981)

(59) Keller, S.:
Das Verhalten einiger Parameter des
Lipidstoffwechsels unter Flunitrazepam
Prämedikation bei kieferchirurgischen
Eingriffen
Diss.
Tübingen, 1978

(60) Kortilla, K.:
Minor outpatient anaesthesia
and driving
Mod. Probl. Pharmacopsychiat.
11, 91 (1976)

(61) Kortilla, K., Aromaa, M.:
Venous complications after intavenous
injections of diazepam, flunitrazepam,
thiopentone and etomidate
Acta anaesth. scand. 24, 227 (1980a)

(62) Kortilla, K., Auvinen, J., Levänen, J.:
Failure of intramusculary administrered lorazepam and scopolamine morphine premedication to procedure amnesic effects to supplement conduction anaesthesia
Acta anaesth. scand. 24, 325 (1980)

(63) Kreienbühl, G.:
Der Einfluß der Prämedikation auf die subjektiven post-anaesthetischen Beschwerden bei ambulanten (Tagesklinik-) Patienten
Anaesthesist 29, 421 (1980)

(64) Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M., Späth, M., Suttmann, H., Wöller, L.:
Einfluß von Flunitrazepam auf das Verhalten und Psyche
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 17, 54 (1978)

(65) Langrehr, D., Erdmann, W.:
Kardiozirkulatorische und respiratorische Wirkung von Midazolam und Ketamine
Arzneimittel-Forsch.
(Im Druck)

(66) Langrehr, W., Agoston, S., Erdmann, W., Newton, D.:
Ketamin, ataranalgetische Kombination und Antagonisierung
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 23, 123 (1981)

(67) Lauven, P. M., Stoeckel, H., Schwilden, H.:
Ein pharmakokinetisch begründetes
Infusionsmodell für Midazolam
Anaesthesist 31, 15 (1982)

(68) Lauven, P. M., Stoeckel, H.,
Schwilden, H., Schüttler, J.:
Klinische Pharmakokinetik von Midazolam
Flunitrazepam und Diazepam
Anästh. Intensivther. Nofallmed.
16, 135 (1981a)

(69) Lauven, P. M., Greenblatt, D. J., Ochs, H.,
Stoeckel, H.:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem
neuen, wasserlöslichen Benzodiazepin
Midazolam
Anaesthesist 30, 280 (1981)

(70) Makowski, H. V., Reuter, J.:
Anästhesie in der Zahmedizin
UTB Hüthig, 1977

(71) Mikkelsen, H., Bryne, H., Hoel, T. H.,
Krohn, C. D.:
Local reactions after i.v. injections of
diazepam, flunitrazepam and
isotonoc saline
Brit. J. Anaesth. 52, 817 (1980)

(72) Newsholme, E. A., Start, C.:
Regulation des Stoffwechsels
Verlag Chemie
Weinheim-New-York, 1977

(73) Ochs, H. R.:
Plasmaspiegelverhalten von Diazepam nach hohen Dosen in der Intensivmedizin
Anästh. Intensivther. Nofallmed.
16, 143 (1981)

(74) Pagano, R. R., Conner, J. T., Galligan, M., Graham, C. W., Katz, R. L.:
Histopathology of veins after intravenous lorazepam and Ro 21-3981
Canad. Anaesth. Soc. J. 25, 50 (1978)

(75) Paedakis, E., Hossli, G., Liebmann, P.:
Offene Prüfung zur Abklärung der hypnotischen Wirkung von Rohypnol
Editiones Roche
Basel, 193, 1976

(76) Pharmazeutische Forschungsabteilung
Hoffmann-La Roche
Ro 21-3981
Generic: Midazolam
Dossier, 1980

(77) Pschyrembel, W.:
Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter
Berlin-New York, 1977

(78) Riethe, P., Schmelzle, R. Schwenzer, N.:
Prämedikation in:
Arzneimitteltherapie, 222
Thieme-Verlag
Stuttgart-New York, 1980

(79) Rifat, K., Bolomey, M.:
Les effets cardio-vasculaires du
Rohypnol utilisé comme agent
d'induction anesthésique
Editiones Roche
Basel, 84, 1976

(80) Reves, J. G., Newfield, P., Smith, L. R.:
Influence of serum protein, serum
albumin concentrationes and dose on
midazolam anaesthesia induction times
Can. Anaesth. Soc. J. 28, 556 (1981)

(81) Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, 1973

(82) Salehi, E.:
Prämedikation mit Rohypnol
Der Krankenhausarzt 51, 558 (1978)

(83) Sarnquist, F. H., Brock-Utne, J., Brown, C. R.,
Canup, C., Carr, B., Mathers, W. D.:
A bioassay to a water-soluble
benzodiazepine against sodium thiopental
Anesthesiology 52, 149 (1980)

(84) Seppälä, T., Häkkinen, S., Kortilla, K.,
Linnoila, M.:
Residual effects and skills relatet to driving
after a single oral administration of
diazepam, medazepam or lorazepam
Brit. J. clin. Pharmacol. 3, 831 (1976)

(85) Siebert, G.:
Isocitrat - UV - spektrophotometrische
Bestimmung in:
Bergmeyer, H. U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie
Weinheim, 1974

(86) Siebke, H., Ellertsen, B. B., Lind, B.:
Reactiones to intravenous injektions of
diázepam
Brit. J. Anesth. 48, 1187 (1976)

(87) Skubella, U., Franzke, H. G., Henschel, W. F.:
Abendliche Prämedikation mit Dikaliumclorazepat
in der Anästhesiologie-Doppelblindstudie
gegen Diazepam und Placebo
Anästh. Intensivther. Notfallmed.
16, 327 (1981)

(88) Slijpjevic, S.:
Erfolg der Prämedikation bei der
psychischen Sedierung der Patienten
Der Anästh. 17, 2, 39-42

(89) Tarnow, J.:
Prämedikation
Klinische Anästhesiologie und
Intensivtherapie 23, 82 (1981)

(90) Tolksdorf, W., Berlin, J., Bethke, U., Nieder, G.:
Psychische und somatische Auswirkungen der Prämedikation mit Rohypnol, Thalmonal und Placebo in Kombination mit Atropin
Anästh. Intensivther. Notfallmed.
16, 1 (1981)

(91) Vontin, H.:
Habil. Tübingen
unveröffentlicht

(92) Vontin, H.:
Allgemeinanästhesie
in Schwenzer, N., Grimm, G.
Zahn-, Mund- und Kiefer-Heilkunde Bd. 1
Thieme-Verlag
Stuttgart-New York, 1981

(93) Vontin, H., Heller, W.:
Stoffwechselveränderungen unter Flunitrazepam
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 17, 108 (1978)

(94) Vree, T., Baars, A., Booij, L., Driessen, J.:
Pharmacokinetics of midazolam
Arzneimittel-Forsch.
(Im Druck)

(95) Wendt, G.:
Schicksal des Hypnotikums Flunitrazepam im menschlichen Organismus
Editiones Roche
Basel, 26, 1976

Lebenslauf

Am 27. Mai 1944 wurde ich, Hans-Werner Mydlar, als Sohn des Zollamtsrates i.R. Hans Mydlar und der Elfriede Mydlar, geborene Riotte, in St. Wendel/Saarland geboren.
1950 - 55 Grundschule in St. Wendel und Pforzheim
1955 - 65 Gymnasien in Pforzheim, Singen und Rottweil
1965 - 66 Bundeswehr in Pfullendorf und Eschweiler
1967 - 76 Studium der Mathematik in Tübingen
31.12.1971 Heirat mit Renate Storck
1977 - 83 Studium der Zahnheilkunde in Tübingen
3.10.1981 Geburt der Tochter Silke
8.6.1983 Staatsexamen in Tübingen
13.6.1983 Approbation als Zahnarzt